

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-35012

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 303/46
// A 61 K 31/335

識別記号
ADD

庁内整理番号
7043-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)3月11日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ エポキシサクシニルアミノ酸化合物

⑯ 特 願 昭53-107766

⑰ 出 願 昭53(1978)9月2日

⑱ 発 明 者 沢田二郎
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 花田和紀
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

⑳ 発 明 者 玉井正晴
東京都豊島区高田3丁目24番1

号大正製薬株式会社内

㉑ 発 明 者 森本繁夫
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉒ 発 明 者 大村貞文
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉓ 出 願 人 大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1
号

㉔ 代 理 人 弁理士 北川富造

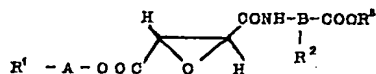
明 細 書

1. 発明の名称

エポキシサクシニルアミノ酸化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、Aは単一結合または炭素数1～4のアルキレン基を示し、Bはメチル基で置換されることがある炭素数1～5のアルキレン基を示す。〕

R¹はメチル基もしくはハロゲン原子で置換されることがある炭素数3～10のシクロアルキル基又は炭素数5～8のシクロアルケニル基を示す。

R²は水素原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、インドリル基、イミダゾリル基又は保護基を有することがあるカルボ

キシ、メルカプト、グアニジノ、アミノの各基を示す。

R³は炭素数1～4のアルキル基、シクロヘキセンメチル基又は一般式-A-R⁴(式中、Aは前記と同義であり、R⁴は炭素数4又は5のシクロアルキル基を示す。)を示す。〕

で表わされるエポキシサクシニルアミノ酸化合物。

3. 発明の詳細な説明

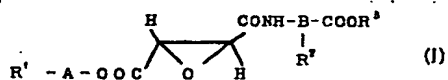
本発明はエポキシサクシニルアミノ酸化合物に関し、更に詳しくはチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を阻害するエポキシサクシニルアミノ酸化合物に関するものである。

本発明者らは種々の研究の結果、トランス-エポキシサクシニルアミノ酸化合物がチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、しかも極めて低毒であることを見出して本発明を完成した。

本発明を以下詳細に説明する。

本発明の目的化合物は、

一般式



〔式中、Aは単一結合または炭素数1～4のアルキレン基を示し、Bはメチル基で置換されることがある炭素数1～5のアルキレン基を示す。〕

R¹はメチル基もしくはハロゲン原子で置換されることがある炭素数3～10のシクロアルキル基又は炭素数5～8のシクロアルケニル基を示す。

R²は水素原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、インドリル基、イミダゾリル基又は保護基を有することがあるカルボキシ、メルカプト、グアニジノ、アミノの各基を示す。

R³は炭素数1～4のアルキル基、シクロヘキセンメチル基又は一般式-A-R⁴(式中、Aは前記と同義であり、R⁴は炭素数4又は5のシクロアルキル基を示す。)を示す。〕

- 3 -

キザリクロリド、チオニルクロリドなどのハロゲン化剤でその酸塩化物とし、

一般式



〔式中、B、R²、R³は前記と同義である。〕で表わされるアミノ酸エステルと反応させて化合物(I)とする。一般式(II)で表わされる化合物(以下化合物(II)と略称する。)が酸付加物である場合には、水酸化アルカリ、トリエチルアミン、ピリジン、メチルモルフォリンなどの塩基で酸を除去するか、反応時塩基を共存させる。一般式(II)で表わされる化合物(以下化合物(II)と略称する。)の酸塩化物と化合物(II)との反応は、化合物(II)にトリエチルアミン、ピリジン、メチルモルフォリンなどの塩基を共存させた溶液に、氷冷下、化合物(II)の酸塩化物を滴下して行なうか、逆に滴下してもよい。

別法として化合物(II)のR⁴が水素原子の場合、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

- 5 -

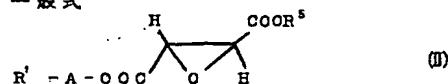
で表わされるエポキシサクシニルアミノ酸化合物である。

ここにおいて保護基とはアミノ酸化学の分野における慣用の保護基を意味するものであって、たとえばカルボベンゾキシ基、メチルベンジルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、アミルオキシカルボニル基、トシル基、ベンジル基、メチル基、アセチル基、ホルミル基又はニトロ基などからなる群から適宜選ばれる。

また一般式(I)で表わされる化合物(以下化合物(I)と略称する。)は全てトランス体である。

化合物(I)は次の方法で製造することが出来る。

即ち、一般式



〔式中、R¹、Aは前記と同義であり、R⁵は水素原子又はアルカリ金属原子を示す。〕で表わされるエポキシコハク酸モノエステルを出発原料とし、R⁴が水素原子又はアルカリ金属原子である場合オ

- 4 -

カルボジイミドなどの縮合剤の存在下、化合物(II)と化合物(III)を反応させて化合物(I)を得ることも出来る。

この際、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの様なN-ヒドロキシ化合物を共存させることが望ましい。

化合物(I)のエステルを適当なアルコールに溶解し、触媒量の硫酸を加えてエステル交換することにより新たな化合物(I)のエステルを得ることも出来る。

本発明の目的化合物である化合物(I)はチオール基がその活性の発現に関与すると考えられているパパイン、フィシン、プロメルイン、プロメライン、カテプシンBなどの蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、血管透過性亢進がなく、しかもその毒性が極めて低い。

化合物(I)がこれらの酵素の活性を強力に阻害することを明らかにするため、パパインを用いた試験例を次に示す。

- 6 -

第 1 表

試験例

20ミリモル濃度のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液で40ミリモル濃度となるように調整したシスチン溶液(pH 6.8) 0.25 mlと化合物(I)の水溶液又は10多ジメチルスルホキシド水溶液 0.25 mlとをバブリン水溶液(80 μ /ml, シグマ社製, 2回結晶製品) 0.5 mlに加え、40℃に15分間加熱した後、基質として40℃に予温した1多ミルクカゼイン溶液[53ミリモル濃度リン酸緩衝液(pH 6.8)] 5 mlを加え、更に40℃に10分間加熱して反応せしめた後、440ミリモル濃度のトリクロル酢酸溶液 5 mlを加えて反応を停止せしめた。

戸過後、その戸液について280nmに於ける吸光度Aを測定し、同時に対照として化合物(I)の代わりに水又は10多ジメチルスルホキシド水溶液だけを用いて吸光度Bを測定し、阻害活性率= $(\frac{B-A}{B}) \times 100$ により算出した。この方法により50多の活性阻害を示す物質の量をID₅₀として第1表に示した。

-7-

分解酵素及びペプシンで代表される酸性蛋白分解酵素のカゼイン分解活性を阻害しない。

即ち、化合物(I)はチオール基がその活性に關与する蛋白分解酵素の活性を特異的に阻害する。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例 1

シクロペンタンプロピルポッタシウムエボキシサクシネート(即ち、シクロペンタンプロピルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.4 gをエーテル50 mlに懸濁し、オキサリクロリド 0.7 gのエーテル溶液 50 mlを氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を戸別した後、エーテルを溜去し、エボキシコハク酸モノシクロペンタンプロピルエステルクロリドを得た。これを30 mlのエーテルに溶解し、L-ロイシンエチルエステル及びトリエチルアミン 0.56 gのエーテル溶液 50 mlに氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を戸別し戸液を塩酸水、重曹水

-9-

化合物No	ID ₅₀ (μ g)	化合物No	ID ₅₀ (μ g)
1	0.31	17	0.75
2	0.63	18	0.36
3	0.45	19	0.40
4	1.92	20	0.70
5	1.01	21	1.21
6	1.88	22	0.53
7	1.32	23	0.33
8	0.91	24	0.91
9	0.72	25	0.46
10	1.59	26	0.63
11	1.56	27	1.02
12	2.03	28	3.04
13	0.93	29	1.09
14	5.12	30	1.39
15	0.45	31	6.41
16	1.04	32	1.89

註)

後記実施例において製造された化合物に実施例の番号と同じ番号を附して化合物Noとした。

化合物(I)はトリブシンで代表されるセリン蛋白

-8-

及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し油状のN-(DL-3-シクロペンタンプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを1.28 gを得た。収率67%

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} 3370(アミン), 1750(エステル), 1680, 1545(アミド), 895(エボキシ)

NMR(CDCl₃) δ =0.95(6H, d, J=5H_z), 1.30(3H, t, J=7H_z), 0.8~2.1(16H, m), 3.42(0.5H, d, J=2H_z), 3.53(0.5H, d, J=2H_z), 3.67(1H, d, J=2H_z), 4.05(2H, t, J=7H_z), 4.13(2H, q, J=7H_z), 4.2~4.8(1H, m), 6.0~6.7(1H, broad)

Mass m/e 383(M⁺)

実施例 2

シクロヘキササンエチルポッタシウムエボキシサクシネート(即ちシクロヘキササンエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.4 g

-10-

を実施例1と同様の方法でエボキシコハク酸モノシクロヘキサノエチルエステルクロリドにし、このエーテル溶液30ccをN^ε-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル2g及びトリエチルアミン0.56gのエーテル溶液50ccに氷冷撹拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間撹拌した。生じた沈殿を濾別し、母液を塩酸水、重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮乾固して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-*n*-ヘキサノールより結晶化し、N^ε-(DL-3-シクロヘキサノエチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-N^ε-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶2.1gを得た。収率72% m.p. 89~91℃

実施例3

シクロペンタンメチルポッタシウムエボキシサクシネート(即ちシクロペンタンメチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.26

-11-

トキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)グリシンベンジルエステルを1.24gを得た。

収率64%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm⁻¹) 3350(アミン), 1756(エステル), 1660, 1575(アミド), 898(エボキシ)

NMR(CDCl₃) δ =0.5~2.0(13H, m), 3.48(1H, d, J=2H_B), 3.65(1H, d, J=2H_B), 4.16(2H, t, J=6H_B), 4.01(1H, d, J=5H_B), 4.03(1H, d, J=5H_B), 5.10(2H, s),

6.5~6.7(1H, broad), 7.26(5H, s)

Mass m/e 389(M⁺)

実施例5

シクロヘキサノエチルポッタシウムエボキシサクシネート(即ちシクロヘキサノエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.54g及びN^ε-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルトシレート2.98gより実施例4と同様に処理した後、エーテル-石油エーテルより結晶化し、N^ε-(DL-3-シクロヘキサノエチルオキ

-13-

シ及びDL-ノルロイシンベンジルエステル1.3gより実施例1と同様にして油状のN-(DL-3-シクロペンタンメチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-DL-ノルロイシンベンジルエステル1.5gを得た。収率70%

実施例4

シクロヘキサノエチルポッタシウムエボキシサクシネート(即ちシクロヘキサノエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.4gより実施例1と同様の方法でエボキシコハク酸モノシクロヘキサノエチルエステルクロリドを得た。そのエーテル溶液30ccをグリシンベンジルエステルトシレート1.85g及びトリエチルアミン1.1gのエーテル溶液50ccに氷冷撹拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間撹拌した。生じた沈殿を濾別後、母液を塩酸水、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(DL-3-シクロヘキサノエ

-12-

シカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-N^ε-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶2.27gを得た。

収率75% m.p. 91~93℃

実施例6

シクロヘキサノエチルポッタシウムエボキシサクシネート(即ちシクロヘキサノエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.33g及びS-ベンジル-L-システインベンジルエステルトシレート2.6gより実施例4と同様に処理しN-(DL-3-シクロヘキサノエチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-S-ベンジル-L-システインベンジルエステル1.58gを得た。収率62%

実施例7

シクロヘキサノエチルポッタシウムエボキシサクシネート(即ちシクロヘキサノエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.47g及びL-トリプトファンエチルエステル

-14-

塩酸塩 1.47 g より実施例 4 と同様に処理し N^{α} -(DL-3-シクロヘキサプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-トリプトファンエチルエステル 1.67 g を得た。

収率 71%

実施例 8

シクロヘキササメチルポッタシウムエポキシサクシネート (即ちシクロヘキササメチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.35 g を実施例 1 と同様に反応させ 2 時間室温で攪拌した反応混液に N^{α} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 2 g 及びトリエチルアミン 0.56 g のエーテル溶液 30 ml を氷冷攪拌下、30 分間で滴下し、更に室温で 5 時間攪拌した。生じた沈殿を分別後、母液を塩酸水、重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮乾固して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製してクロロホルム-n-ヘキサンより結晶化し N^{α} -(DL-3-シクロ

-15-

N-ヒドロキシコハク酸イミド 0.7 g 及び N-メチルモルフォリン 0.6 g を 30 ml のジメチルフォルムアミドに溶解し N^{α} -(DL-3-シクロヘキシルカルボジイミド 1.15 g のジメチルフォルムアミド溶液 10 ml を氷冷攪拌下加えた。-5~0℃で 1 時間、室温で 1 時間攪拌後室温に 1 夜放置した。生じた沈殿を分別し、母液に 150 ml の水を加え 150 ml の酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を塩酸水、重曹水及び水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、 N^{α} -(DL-3-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-アスパラギン酸ジメチルエステル 1.35 g を得た。

収率 76%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ 3320 (アミン), 1740 (エステル),

1680, 1540 (アミド), 900 (エポキシ)

NMR (ODCL₂) δ =0.8~2.0 (10H, m),

2.75~3.10 (2H, m), 3.24 (0.5H, d, $J=2H_z$),

3.40 (0.5H, d, $J=2H_z$); 3.60 (1H, d, $J=2H_z$),

-17-

ヘキササメトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)- N^{α} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶を 2.2 g 得た。

収率 74% m. p. 113~115℃

実施例 9

シクロペンタンエチルポッタシウムエポキシサクシネート (即ちシクロペンタンエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.35 g 及び N^{α} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 2 g より実施例 8 と同様にして N^{α} -(DL-3-シクロペンタンエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)- N^{α} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルを 2.1 g 得た。

収率 71%

実施例 10

シクロヘキシルハイドロゲンエポキシサクシネート (即ちシクロヘキシルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.07 g, L-アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩 1.08 g,

-16-

3.64 (3H, s), 3.70 (s, 3H), 4.35~4.60 (2H, m), 6.4~6.8 (1H, broad)

Mass m/e 357 (M^+)

実施例 11

シクロヘキサプロピルハイドロゲンエポキシサクシネート (即ちシクロヘキサプロピルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.28 g 及び N^{α} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 2.98 g より実施例 10 と同様に処理した後エチルエーテル-石油エーテルより結晶化し N^{α} -(DL-3-シクロヘキサプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)- N^{α} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶 2.2 g を得た。

収率 73% m. p. 89~91℃

実施例 12

(2'-シス-クロルシクロペンチル)ハイドロゲンエポキシサクシネート [即ち(2'-シス-クロルシクロペンチル)ハイドロゲンオキシラン

-18-

-2, 3-ジカルボキシレート) 1.17g 及びグリシンベンジルエステルトシレート 1.8g より実施例 10 と同様に処理し、N-[DL-3-(2'-シス-クロルシクロペンチルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]グリシンベンジルエステル 1.2g を得た。収率 63%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) 3350 (アミン), 1745 (エステル), 1670, 1580 (アミド), ~~1775~~ (エポキシ)

NMR (CDCl₃) δ = 1.0~2.5 (7H, m),

3.48 (1H, d, J=2H₂), 3.64 (1H, d, J=2H₂),

4.02 (1H, d, J=5H₂), 4.04 (1H, d, J=5H₂),

4.82 (1H, m), 5.10 (2H, s),

6.3~6.7 (1H, broad), 7.26 (5H, s)

Mass m/e 381 (M⁺)

実施例 13

(4'-トランス-メチルシクロヘキシル)ハイドロゲンエポキシサクシネート [即ち(4'-トランス-メチルシクロヘキシル)ハイドロゲンオキシラン-2, 3-カルボキシレート] 1.13g 及び L

-19-

アラニンエチルエステル塩酸塩 1.2g, N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.8g 及び N-メチルモルフォリン 0.6g を 40 ml のテトラヒドロフランに溶解し、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.13g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を氷冷撹拌下滴下、同じ温度で 1 時間更に室温で 2 時間撹拌した。生じた沈殿を濾別し、濾液を濃縮した後、残った油状物を 100 ml の酢酸エチルに溶解し、塩酸水、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の N-[DL-3-(2'-シス-メチルシクロヘキシルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル 1.1g を得た。

収率 54.6%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) 3400 (アミン), 1753 (エステル), 1680, 1540 (アミド), 897 (エポキシド)

NMR (CDCl₃) δ = 0.88 (3H, d, J=7H₂),

1.20 (1.5H, t, J=7H₂), 1.22 (1.5H, t, J=7H₂),

-21-

-チロシンベンジルエステルトシレート 2.43g より実施例 10 と同様に処理し N-[DL-3-(4'-トランスメチルシクロヘキシルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-チロシンベンジルエステル 1.68g を得た。収率 70%

実施例 14

シクロヘキサンプチルハイドロゲンエポキシサクシネート [即ちシクロヘキサンプチルハイドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.35g 及び β -アラニンベンジルエステルトシレート 1.8g より実施例 10 と同様に処理し、N-(DL-3-シクロヘキサンプチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)- β -アラニンベンジルエステル 1.6g を得た。収率 74%

実施例 15

(2'-シス-メチルシクロヘキシル)ハイドロゲンエポキシサクシネート [即ち(2'-シス-メチルシクロヘキシル)ハイドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.14g, L-フェニ

-20-

1.45 (8H, b, s), 3.06 (2H, d, J=6H₂),

3.15 (0.5H, d, J=2H₂), 3.47 (0.5H, d, J=2H₂),

3.58 (0.5H, d, J=2H₂), 3.62 (0.5H, d, J=2H₂),

4.0 (1H, q, J=7H₂), 4.15 (1H, q, J=7H₂),

4.5~5.0 (1H, m), 5.02 (1H, b, s), 5.12 (1H, s),

6.2~6.5 (1H, b, s), 6.8~7.4 (5H, m)

Mass m/e 405 (M⁺)

実施例 16

(3'-シクロヘキセンメチル)ハイドロゲンエポキシサクシネート [即ち(3'-シクロヘキセンメチル)ハイドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.12g 及び N²-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルトシレート 2.98g より実施例 15 と同様に処理した後、エチルエーテル-石油エーテルより結晶化し、N²-(DL-3-(3'-シクロヘキセンメトキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-N²-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶 2.37g を得た。

収率 82% m. p. 106~107°C

-22-

実施例 17

シクロヘキシルヒドロゲンエボキシサクシネート（即ちシクロヘキシルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.07g 及び N-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 2.98g より実施例 16 と同様に処理し N-(DL-3-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-N'-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶 2.15g を得た。収率 76% m. p. 71~72°C

実施例 18

アダマンチルヒドロゲンエボキシサクシネート（即ちアダマンチルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.33g 及び L-フェニルアラニンエチルエステル 1.2g より実施例 15 と同様に処理し N-(DL-3-アダマンチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル 1.5g を得た。収率 68%

-23-

実施例 21

シクロヘキサメチルヒドロゲンエボキシサクシネート（即ちシクロヘキサメチルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.14g 及び L-セリンメチルエステル塩酸塩 0.85g より実施例 15 と同様に処理し N-(DL-3-シクロヘキサメトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-セリンメチルエステル 1.1g を得た。収率 67%

実施例 22

ビシクロ〔2.2.2〕オクタルヒドロゲンエボキシサクシネート（即ちビシクロ〔2.2.2〕オクタルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.2g 及び L-スレオニンメチルエステル塩酸塩 0.93g より実施例 15 と同様に処理し N-(DL-3-ビシクロ〔2.2.2〕オクタルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-スレオニンメチルエステル 1.26g を得た。収率 71%

-25-

実施例 19

(2'-トランス-プロモシクロペンチル)ヒドロゲンエボキシサクシネート（即ち(2'-プロモシクロペンチル)ヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.34g 及び L-ロイシンベンジルエステルトシレート 2g より実施例 15 と同様に処理し N-(DL-3-(2'-トランス-プロモシクロペンチルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンベンジルエステル 1.62g を得た。収率 72%

実施例 20

シクロペンチルヒドロゲンエボキシサクシネート（即ちシクロペンチルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1g 及び L-ヒステジンメチルエステル塩酸塩 1.1g より実施例 15 と同様に処理し N-(DL-3-シクロペンチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ヒステジンメチルエステル 0.98g を得た。収率 56%

-24-

実施例 23

シクロペンタンエチルヒドロゲンエボキシサクシネート（即ちシクロペンタンエチルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.14g、L-ロイシン-n-ブチルエステル塩酸塩 1.2g、N-メチルモルフォリン 1.1g 及び N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.8g を 40ml のテトラヒドロフランに溶解し氷冷攪拌下、1-エチル3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1.15g を除々に加え、同じ温度にて1時間、室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を分別後、母液を濃縮し得られた油状物を酢酸エチル 100ml に溶解し塩酸水、重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮する。残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し油状の N-(DL-3-シクロペンタンエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン-n-ブチルエステル 1.55g を得た。収率 78%

-26-

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) 3280 (アミン), 1735 (エステル),
1660, 1530 (アミド), 895 (エポキシ)
NMR (CDCl₃) δ =0.91 (3H, t, J=7H_g),
0.95 (6H, d, J=5H_g), 1.1~2.2 (18H, m),
3.59 (0.5H, d, J=2H_g), 3.59 (0.5H, d, J=2H_g),
3.61 (1H, d, J=2H_g), 4.06 (2H, t, J=6H_g),
4.14 (2H, t, J=6H_g), 4.3~4.75 (1H, m),
6.1~6.55 (1H, broad)
Mass m/e 397 (M⁺)

実施例 2 4

シクロオクタヒドロゲンエポキシサクシネート (即ちシクロオクタヒドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート) 1.21g 及び L-グルタミン酸ジベンジルエステルシレート 2.7g より実施例 2 3 と同様に処理し N-(DL-3-シクロオクタヒドロゲンオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-グルタミン酸ジベンジルエステル 1.9g を得た。収率 69%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) 3400 (アミン), 1745 (エステル),

-27-

3.68 (1H, d, J=2H_g), 4.5~4.75 (1H, m),
4.85 (1H, b, s), 5.11 (2H, s), 7.27 (5H, s)
Mass m/e 389 (M⁺)

実施例 2 6

(2'-シクロペンテンメチル) ヒドロゲンエポキシサクシネート [即ち (2'-シクロペンテンメチル) ヒドロゲンオキシラン 2, 3-ジカルボキシレート] 1.06g 及び L-メチオニ²⁹ンエステル塩酸塩 1.1g より実施例 2 3 と同様に処理し、N-[DL-3-(2'-シクロペンテンメトキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-メチオニンメチルエステル 1.09g を得た。

収率 61%

実施例 2 7

(4'-シクロオクテンメチル) ヒドロゲンエポキシサクシネート [即ち (4'-シクロオクテンメチル) ヒドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.27g 及び N⁰-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル 1.3g より実施例 2 3 と同様に

-29-

1670, 1540 (アミド), 895 (エポキシ)
NMR (CDCl₃) δ =0.9~2.5 (18H, m),
3.45 (1H, d, J=2H_g), 3.63 (1H, d, J=2H_g),
4.4~4.8 (2H, m), 5.1 (4H, s),
6.3~6.6 (1H, broad), 7.28 (10H, s)
Mass m/e 551 (M⁺)

実施例 2 5

シクロペンテンヒドロゲンエポキシサクシネート (即ちシクロペンテンヒドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート) 1g 及び L-バリンベンジルエステルシレート 2.02g より実施例 2 3 と同様に処理し N-(DL-3-シクロペンテンオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-バリンベンジルエステル 1.4g を得た。

収率 72%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) 3390 (アミン), 1745 (エステル),
1690, 1535 (アミド), 895 (エポキシ)
NMR (CDCl₃) δ =0.88 (6H, m), 1.0~2.2 (9H, m),
3.42 (0.5H, d, J=2H_g), 3.48 (0.5H, d, J=2H_g),

-28-

に処理し、N⁰-[DL-3-(4'-シクロオクテンメトキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N⁰-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル 1.26g を得た。収率 58%

実施例 2 8

シクロプロピルヒドロゲンエポキシサクシネート (即ちシクロプロピルヒドロゲンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート) 0.86g 及び N⁰-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルシレート 2.98g より実施例 2 3 と同様に処理し、N⁰-[DL-3-シクロプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N⁰-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 1.68g を得た。収率 64%

実施例 2 9

N⁰-[DL-3-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N⁰-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 500mg 及び 1 滴の濃硫酸を 5ml のシクロヘキサンエタノールに

-30-

溶解し室温で3日間撹拌した後石油エーテル100 mlを加え生じた沈殿をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム- n -ヘキサンより結晶化し、 N^{α} -[DL-3-シクロヘキサノエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-リジンシクロヘキサノエチルエステルの白色針状結晶320 mgを得た。収率60% m. p. 74.5~77.5°C

実施例30

N^{α} -[DL-3-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル1 gを10 mlの3-シクロヘキセンメタノール中に溶解し実施例29と同様に処理した後エチルエーテル-石油エーテルより結晶化し N^{α} -[DL-3-(3'-シクロヘキセンメトキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-リジン-3'-シクロヘキセンメチルエステルの白色針状結晶0.72 gを得た。収率71% m. p. 106~107°C

-31-

実施例31

N^{α} -[DL-3-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル1 gと10 mlのシクロヘキサノプロパノールより実施例29と同様に処理し、 N^{α} -[DL-3-シクロヘキサノプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-リジンシクロヘキサノプロピルエステルの白色針状結晶600 mgを得た。収率53% m. p. 89~91°C

実施例32

N^{α} -[DL-3-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-オルニチンベンジルエステル500 mg及び5 mlのシクロペンタノールより実施例29と同様にして N^{α} -[DL-3-シクロペンチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]- N^{β} -カルボベンゾキシ-L-オルニチンシクロペンチルエステル300 mgを得た。収率63%

-32-